

DIALOG(R)File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

12920398

Basic Patent (No,Kind,Date): SU 1469826 A1 951120 <No. of Patents: 001>

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date
SU 1469826	A1	951120	SU 4091452	A	860530 (BASIC)

Priority Data (No,Kind,Date):

SU 4091452 A	860530
--------------	--------

PATENT FAMILY:

UNION OF THE SOVIET SOCIALIST REPUBLICS (SU)

Patent (No,Kind,Date): SU 1469826 A1 951120

COPOLYMER OF L-LYSINE AND L-GLUTAMIC ACID CONTAINING SIDE GROUPS AND
SHOWING PROLONGED HYPOTENSIVE ACTIVITY AND COMPENSATORY EFFECT AT
HEMORRHAGIC SHOCK, AND A METHOD OF ITS PREPARING (English)

Patent Assignee: INST VYSOKOMOLEKULYARNYKH SOED (SU); LENINGPADSKIJ
NII KAPDIOLOGII (SU); LENINGPADSKIJ NII SKOPOJ POMOS (SU)

Author (Inventor): VLASOV G P (SU); TSYRLIN V A (SU); GUSEL V A
(SU); NADEZHDINA L B (SU); ANDREEVA E N (SU); KOMOGOROVA T A (SU);
SYRENSKIJ A V (SU); RUBANOVA N S (SU); MAZURKEVICH G S (SU);
TYUKAVIN A I (SU); KRETSER I V (SU)

Priority (No,Kind,Date): SU 4091452 A 860530

Applic (No,Kind,Date): SU 4091452 A 860530

IPC: * C08G-069/10; A61K-031/785

CA Abstract No: ; 124(26)344510E

Derwent WPI Acc No: ; C 96-266752

Language of Document: Russian

?

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010769798 **Image available**

WPI Acc No: 1996-266752/199627

XRAM Acc No: C96-084542

**Copolymer of L-lysine and L-glutamic acid having prolonged hypotensive
activity - is prep'd. by treating L-lysine-L-glutamic acid copolymer with
t-butyl-oxy carbonyl deriv. of dopamine**

Patent Assignee: AS USSR HIGH MOL CPDS INST (ASHI-R); LENGD CARDIOLOGY INST
(LECA-R); LENGD FIRST AID RES INST (LEFI-R)

Inventor: GUSEL V A; TSYRLIN V A; VLASOV G P

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week

SU 1469826	A1	19951120	SU 4091452	A	19860530	199627 B
			SU 4091453	A	19860530	

Priority Applications (No Type Date): SU 4091453 A 19860530; SU 4091452 A
19860530

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

SU 1469826 A1 6 C08G-069/10

Abstract (Basic): SU 1469826 A

Copolymer of L-lysine and L-glutamic acid contg. side dopamine

groups is of formula (I).

n = 0.47-0.54; l = 0.13-0.20; k:(l+n) = 0.33:0.67; x not defined;
mol. mass = 40000-60000.

Synthesis includes treating 1 pt.wt. copolymer contg. 67 mol.%
L-lysine and 33 mol.% L-glutamic acid in aq. soln. at pH 7-8, with 1-5
pts.wt. carbonate of tert-butyloxycarbonyl deriv. of dopamine.

The mass ratio of carbonate to polymer is 1:1:1:5; the output of
copolymer is 35-42%. The haemo-dynamic effect: max. change in AD w.r.t.
initial level (-20)-(-17); time of change in AD: 5-6 hrs.; effect in
haemorrhage shock: lifetime 40-360 mins.; increase in min. vol. of
blood circulation (MOK): -; decentralisation of blood circulation: +;
magnitude of AD on background of haemorrhage: 125-135 mm Hg.

USE - Used in chemistry of polymers and in medicine; in polymeric
physiologically active preps. having prolonged hypotensive activity
and compensator effect in haemorrhage shock.

Dwg.0/0

Title Terms: COPOLYMER; LYSINE; GLUTAMIC; ACID; PROLONG; HYPOTENSIVE;
ACTIVE; PREPARATION; TREAT; LYSINE; GLUTAMIC; ACID; COPOLYMER; BUTYL; OXY
; CARBONYL; DERIVATIVE; DOPAMINE

Derwent Class: A23; A96; B04

International Patent Class (Main): C08G-069/10

International Patent Class (Additional): A61K-031/785

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A05-F03; A09-A; A10-E; A12-V01; B04-N04

Chemical Fragment Codes (M1):

01 G015 G100 H1 H100 H101 H182 H4 H401 H441 H8 J4 J471 K0 L4 L463 M280
M312 M315 M321 M332 M342 M343 M349 M373 M381 M391 M414 M423 M510
M520 M531 M540 M620 M710 M903 M904 P526 V902 V917 V921 9627-15801-M
9627-15801-Q

02 H1 H100 H181 J0 J012 J1 J172 M280 M313 M321 M332 M343 M349 M381 M391
M416 M423 M620 M710 M800 M903 M904 M910 P526 V902 V917 V921 R03931-M
R03931-Q

03 H1 H101 H182 J0 J011 J1 J171 M280 M315 M321 M332 M343 M349 M381 M391
M416 M423 M620 M710 M800 M903 M904 M910 P526 V902 V917 V921 R03253-M
R03253-Q

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; G2073 G2062 D01 D60 F07 F35 D11 D10 D50 D85 F08 F37; G2073
G2062 D01 D60 F07 F35 D11 D10 D50 D86 F09 F36; P1934-R P0635 D01
D50 F70; H0022 H0011; M9999 M2324; M9999 M2824; M9999 M2835; H0282;
L9999 L2391; L9999 L2324; L9999 L2824; L9999 L2835; S9999 S1616
S1605

002 018; ND01; ND03; ND06; Q9999 Q8037 Q7987; B9999 B4466-R; B9999
B4488 B4466; B9999 B5094 B4977 B4740; N9999 N6564

003 018; D01 D11 D10 D24 D22 D32 D77 D46 D50 D93 F44 F77; H0226

Derwent Registry Numbers: 0116-S; 0116-U; 1655-S; 1655-U

Specific Compound Numbers: R03931-M; R03931-Q; R03253-M; R03253-Q

Generic Compound Numbers: 9627-15801-M; 9627-15801-Q

?



(19) **SU** (11) **1 469 826** (13) **A1**
(51) МПК⁶ **С 08 Г 69/10//А 61 К 31/785**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ
СССР

(21), (22) Заявка: 4091452/05, 30.05.1986
4091453/05, 30.05.1986

(46) Дата публикации: 20.11.1995

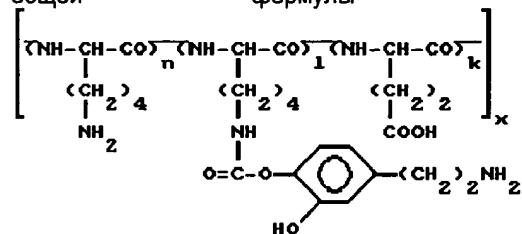
(56) Ссылки: Плате Н. А. и Васильев А. А. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. Рожанская Н. И. и др. Фармакология кардиотропных средств. М., 1984, с.145.

(71) Заявитель:
Институт высокомолекулярных соединений АН
СССР,
Ленинградский научно-исследовательский
институт кардиологии,
Ленинградский научно-исследовательский
институт скорой помощи им.И.Ц.Джанелидзе

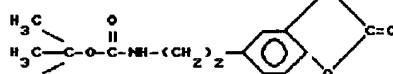
(72) Изобретатель: Власов Г.П.,
Цырлин В.А., Гусель В.А., Надеждина
Л.Б., Андреева Е.Н., Комогорова
Т.А., Сыренский А.В., Рубанова
Н.С., Мазуркевич Г.С., Тюкавин А.И., Крецер
И.В.

(54) СОПОЛИМЕР L-ЛИЗИНА С L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТОЙ, СОДЕРЖАЩИЙ ДОФАМИНОВЫЕ БОКОВЫЕ ГРУППЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ И КОМПЕНСАТОРНЫМ ЭФФЕКТОМ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Изобретение относится к химии полимеров и может быть использовано в медицине. Изобретение позволяет создать полимерный физиологически активный препарат, обладающий пролонгированным гипотензивным действием и компенсаторным эффектом при геморрагическом шоке. Этого достигается новой структурой вещества общей формулы



где I 0,13 20; n 0,47 0,54, к: (I + n) 0,33 0,67, с мол.м. $4 \cdot 10^4$ - $6 \cdot 10^4$, а также способом его получения путем обработки 1 мас.ч. сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой 1 5 мас.ч. карбоната трет-бутилосикарбонильного производного дофамина формулы



в водном растворе при pH 7 8. 2 с.п.ф-лы, 1 табл

S U 1 4 6 9 8 2 6 A 1

S U 1 4 6 9 8 2 6 A 1



(19) **SU** (11) **1 469 826** (13) **A1**

(51) Int. Cl. 6 C 08 G 69/10//A 61 K 31/785

STATE COMMITTEE
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 4091452/05, 30.05.1986
4091453/05. 30.05.1986

(46) Date of publication: 20.11.1995

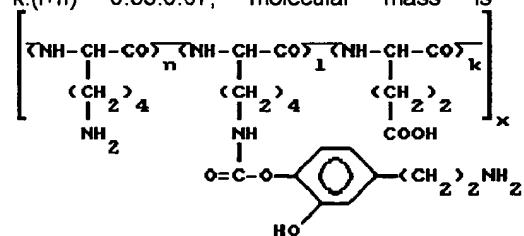
(71) Applicant:
Institut vysokomolekuljarnykh soedinenij AN
SSSR,
Leningradskij nauchno-issledovatel'skij
institut kardiologii,
Leningradskij nauchno-issledovatel'skij
institut skoroj pomoshchi im.I.Ts.Dzhanelidze

(72) Inventor: Vlasov G.P.,
Tsyrlin V.A., Gusel' V.A., Nadezhdina
L.B., Andreeva E.N., Komogorova
T.A., Syrenskij A.V., Rubanova
N.S., Mazurkevich G.S., Tjukavin A.I., Kretser I.V.

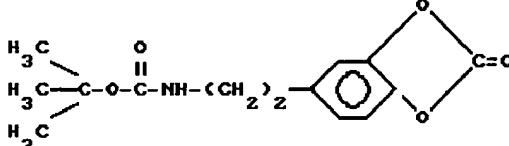
(54) COPOLYMER OF L-LYSINE AND L-GLUTAMIC ACID CONTAINING SIDE GROUPS AND SHOWING PROLONGED HYPOTENSIVE ACTIVITY AND COMPENSATORY EFFECT AT HEMORRHAGIC SHOCK, AND A METHOD OF ITS PREPARING

(57) Abstract:

(37) Abstract:
 FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention ensures to synthesize polymeric preparation showing physiological activity. This property is provided by new substance structure of the general formula $4 \cdot 10^4$ - $6 \cdot 10^4$ where l 0.13-20; n 0.47-0.54; $k/(l+n)$ 0.33-0.67, molecular mass is



Method of synthesis involves treatment of 1 mas. p. copolymer of L-lysine with L-glutamic acid with 1-5 mas. p. tert.-butylhydroxycarbonyl derivative carbonate of dopamine of the formula



in aqueous solution, at pH 7-8. Synthesized copolymer can be used in medicine. EFFECT: improved method of synthesis. 3 cl, 1 tbl

S U 1 4 6 9 8 2 6 A 1

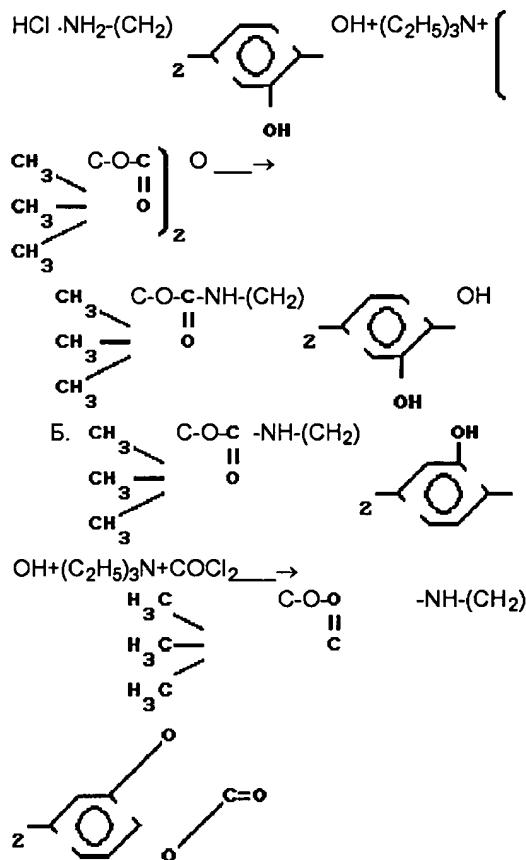
S U 1 4 6 9 8 2 6 A 1

полимеров и медицине, а именно к сополимеру L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащему дофаминовые боковые группы, и способу его получения.

Целью изобретения является создание сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой, обладающего гипотензивной прологированной активностью и компенсаторным эффектом при геморрагическом шоке.

П р и м е р 1. Синтез трет-бутилоксикарбонилдофамина (БОК-дофамина) и карбоната БОК-дофамина проводят по схемам:

А.



А. Синтез БОК-дофамина.

1,89 г (0,01 моль) хлоргидрата дофамина растворяют в 30 мл изопропанола в токе N_2 . К раствору добавляют 2,8 мл (0,02 моль) триэтиламина и раствор 2,5 г пирокарбоната в 5 мл изопропанола, а затем сразу еще 1,4 мл триэтиламина. Смесь перемешивают 2 ч при 20°C. Полноту протекания реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии [пластиинки Силуфол, система метанолхлороформ (8:2), проявление нингидрином].

После исчезновения пятна дофамина на хроматограмме из раствора отгоняют в вакууме легколетучие компоненты. Остаток растворяют в этилацетате и промывают 5%-ным водным раствором $KHSO_4$ до тех пор, пока в растворе этилацетата не останется один продукт. Полноту отмывания контролируют методом ТСХ. Раствор сушат над $MgSO_4$ и отгоняют растворитель.

Остаток кристаллизуют из смеси

перекристаллизованного трет-бутилоксикарбонилдофамина 2 г (≈ 79% от расчетного), т.пл. 137-138°C.

Найдено, С 61,35; 61,17; Н 7,69; 7,88, N 5,42; 5,48.

$C_{13}H_{19}O_4N$ (БОК-дофамина).

Вычислено, С 61,64; Н 7,56; N 5,53.

Б. Синтез карбоната БОК-дофамина.

1,40 г (0,0058 моль) БОК-дофамина растворяют в 30 мл сухого тетрагидрофурана. Раствор охлаждают до 0°C и одновременно добавляют раствор 0,6 г (0,006 моль) фосгена, растворенного в 1,4 г безводного бензола (≈ 30%-ный раствор), и 1,4 мл (0,01 моль) триэтиламина ($d^{204}=0,726$ г/см³). Раствор при перемешивании оставляют на 12 ч. Током азота отдувают избыток фосгена.

На стеклянном фильтре отделяют осадок хлоргидрата триэтиламина. Из фильтрата в вакууме удаляют тетрагидрофуран. Сухой остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход карбоната БОК-дофамина 1,10 г (≈ 62%), т.пл. 94-96°C.

Найдено, С 60,81; 60,54; Н 6,43; 5,97; N 4,96; 4,88.

$C_{14}H_{17}O_5N$.

Вычислено, С 60,20; Н 6,13; N 5,01.

Продукт хроматографически однороден [ТСХ, пластиинки Силуфол, система хлороформ-метанол (98: 2) или гексан этилацетат (3:8), проявление нингидрином]

Строение карбоната БОК-дофамина подтверждено ИК-спектроскопией: при переходе от БОК-дофамина к карбонату БОК-дофамина наблюдаются (значительные), изменения в области 2000-1800 см⁻¹ и в области 3700-3500 см⁻¹, которые могут быть объяснены замещением гидроксильных групп на карбонатную в бензольном кольце.

П р и м е р 2. Получение сополимера.

0,2 г сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой с мол. м. 6 · 10⁴ растворяют в 10 мл 5%-ного водного раствора бикарбоната натрия. К этому раствору добавляют раствор 0,2 г карбоната БОК-дофамина в 5 мл диметилформамида. Смесь выдерживают при перемешивании 24 ч. Затем прикрепляют концентрированную соляную кислоту до pH 1. Подкисление ведут в токе азота. Раствор выдерживают 5 ч в токе азота. За это время pH изменяется до 2,5. С помощью 20% -ного раствора NaOH pH доводят до 7,0, после чего раствор дialisируют против воды до исчезновения ионов Cl^- (по реакции с $AgNO_3$) и лиофилизируют. Выход сополимерного продукта ≈ 0,1 г. С помощью гельхроматографии на сефадеке G-75 определяют молекулярную массу полученного сополимерного продукта, она равна 6 · 10⁴. Из спектров кругового дихроизма следует, что присоединилось 6,3 · 10⁻⁴ моль дофамина на 1 г исходного сополимера, содержащего 0,33 мол.д. L-глутаминовой кислоты и 0,67 мол.д. L-лизина. Значения K , I и p в сополимере, полученным указанным путем, составляют 0,33; 0,13; 0,54. Данные по примерам 3-14, сравнительные данные и свойства описываемых сополимеров приведены в таблице.

Определение гемодинамического эффекта проводили на 5 наркотизированных (800 мг/кг

кошках и 9 ненаркотизированных крысах. Опыты на кошках выполняют в условиях искусственной вентиляции легких. В яремную вену (для введения испытуемых веществ) и сонную артерию [для регистрации уровня артериального давления (АД) электроманометром] вводят полиэтиленовые катетеры. Крысам катетеры вживлялись в бедренную артерию и яремную вену за 1-2 сут до проведения хронических экспериментов.

Как в острых (на наркотизированных животных), так и в хронических экспериментах действие сopolимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащего дофаминовые боковые группы, оценивались по сравнению с эффектами аналогов по структуре и по эффекту.

Дофамин вводили в дозе 3-5 мг/кг. Через 1-2 с после введения фиксировали повышение уровня АД. При этом средний прирост АД составлял $37 \pm 7\%$ от исходного уровня. Гипертензивная фаза действия дофамина продолжалась 2-3 мин и сменялась снижением артериального давления. Во всех случаях к восьмой минуте наблюдения уровень АД стабилизировался на величинах, соответствующих исходным. Сopolимер испытан на тех же группах животных, что и дофамин.

Предварительно в трех контрольных экспериментах исследовали эффект сopolимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой с мол.м. $4 \cdot 10^4$ - $6 \cdot 10^4$ в дозах 5,15 и 25 мг/кг, не содержащего дофамина. Влияния сopolимера на уровень системного АД не обнаружено.

Описываемый сopolимер с дофаминовыми боковыми группами вводили внутривенно в дозе 10-25 мг/кг (или 2-5 мг/кг в расчете на активное начало). Через 7-10 мин после введения соединения развивалось стойкое снижение уровня АД, не сопровождающееся изменениями частоты сердечных сокращений. Уровень АД оставался сниженным на протяжении нескольких часов (при дозе 10-25 мг/кг от 3 до 5-7 ч).

Данные таблицы показывают, что полимерное производное дофамина по величине гипотензивного эффекта находится на уровне, а по продолжительности значительно превышает действие типичных представителей гипотензивных соединений: α -адреноблокаторов (фентоламин) и ганглиоблокаторов (пептамин), чем достигнуто значительное увеличение продолжительности действия препарата.

Необходимость использования карбоната трет-бутилосикарбонилдофамина определяется тем, что при таком способе присоединения (за гидроксильную группу) не затрагивается NH_2 -группа, необходимая для проявления биологических свойств.

Результаты контрольной группы животных показали типичные для тяжелого геморрагического шока нарушения гемодинамики. Системное АД после кровопотери устанавливалось и поддерживалось на критическом уровне. Наблюдалась сильная гипотензия, что являлось следствием прогрессирующего снижения МОК из-за уменьшения системического объема сердца, достаточного

для гемодинамики. Компенсаторного увеличения общего периферического сосудистого сопротивления у животных контрольной группы не отмечалось. После кровопотери развивалась централизация кровообращения, которая ко второму часу увеличивалась на 50%. Перераспределение уменьшенно МОК обеспечивалось за счет резкого ограничения кровотока в бассейне брюшной аорты. Наступавшая затем декомпенсация кровообращения при отсутствии фармакологической коррекции ограничивала продолжительность жизни животных на уровне 108 ± 23 мин (на 4 животных).

Во второй группе (14 животных) кошкам через 15 мин после кровопотери внутривенно непрерывно вводили дофамин. При этом достигалась стабилизация АД на уровне 90-100 мм рт.ст. преимущественно за счет увеличения производительности сердца. Начиная с третьего часа наблюдения отмечалась брадикардия, что обеспечивало длительное поддержание системического объема на стабильном уровне вплоть до периода декомпенсации. В отличие от изменения регионарного кровотока в контрольной группе у этих животных на протяжении 5 ч доля кровотока в спланхническом ретеке относительно не изменялась, а в бассейне каудальной аорты снижалась до 33% от исходного значения. В последующем усиливалась централизация кровообращения, что свидетельствовало о срыве механизмов компенсации. Продолжительность жизни животных этой группы была в 4,3 раза больше, чем в контроле.

В третьей группе (5 животных) вводился заявленный сopolимер L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащий дофаминовые боковые группы.

Введение осуществляли в количестве 2,5 мг/кг однократно через 15 мин после стандартной кровопотери. Через 30-90 мин от момента введения сopolимера отмечалось восстановление АД до уровня 125-135 мм рт.ст. (исходное АД до кровопотери составляло 145-160 мм рт.ст.).

Установившийся уровень АД поддерживался в течение 4-6 ч за счет возрастания общего периферического сосудистого сопротивления в 1,3-1,5 раза без увеличения МОК.

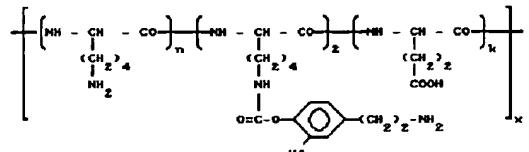
Если в ответ на кровопотерю наблюдалось преимущественное кровоснабжение органов и тканей головы и грудной клетки, то после введения сopolимера заявленной структуры реакция централизации нивелировалась. Наблюдалось относительное увеличение (на 40-45%) кровотока в бассейне брюшной аорты. Оптимизация кровотока в спланхническом регионе сочеталась с ограничением МОК в бассейне каудальной аорты.

Период компенсации после однократного введения сopolимера заявленной структуры в дозе 2,5 мг/кг составлял 4-6 ч. Таким образом, продолжительность жизни животных в сравнении с контролем увеличивалась в 2-3 раза. Более слабый эффект компенсации был достигнут при капельном введении дофамина в количестве 12 мкг/кг мин, таким образом, за 240-360 мин вводили в 1,8-2 раза большее количество активного начала, чем в случае

Полученный результат позволяет заключить, что биотрансформация полимерного соединения дофамина в организме существенно отличается от дофамина-мономера.

Формула изобретения:

1. Сополимер L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащий дофаминовые боковые группы, общей формулы



где n 0,47 0,54;

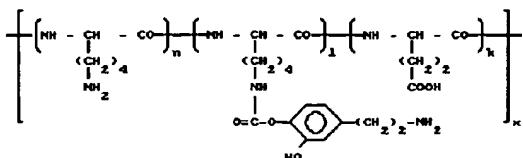
L 0,13 0,20;

k ($l + n$) 0,33 0,67,

с мол. мас. $4 \cdot 10^4$ $6 \cdot 10^4$, обладающий пролонгированной гипотензивной активностью и компенсаторным эффектом при геморрагическом шоке.

2. Способ получения сополимера L-лизина с L-глутаминовой кислотой, содержащего

формулы

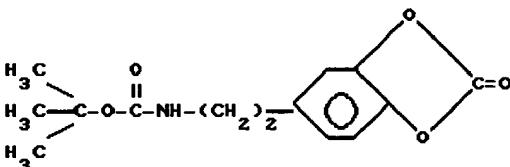


где n 0,47 0,54;

l 0,13 0,20;

k ($l + n$) 0,33 0,67,

заключающийся в обработке 1 мас. ч. сополимера 67 мол. L-лизина с 33 мол. L-глутаминовой кислоты в водном растворе при pH 7 8 1 5 мас. ч. карбоната трет-бутилоксикарбонильного производного дофамина формулы



25

30

35

40

45

50

55

60

Пример	Условия реакции			Выход сополимера, %	Структура целевого сополимера	Гемодинамический эффект		Эффект при геморрагическом шоке		
	Массовое соотношение карбоната и полимера	Молекулярная масса полимера	pH			Максимальное изменение АД, % к исходному уровню	Продолжительность изменения, мин	Эффект увеличения МОК*	Децентриализация кровообращения	Величина АД на фоне геморрагии, мм рт. ст.
2	1:1	$6 \cdot 10^4$	8	37,5	0,13	0,54	-17	5	40	+
3	1:1,5	$4 \cdot 10^4$	7,5	35	0,13	0,54	-17	5	245	125
4	1:3	$4 \cdot 10^4$	7	40	0,17	0,50	-18	5,5	320	130
5	1:5	$6 \cdot 10^4$	8	42	0,2	0,47	-20	6	360	130
6	(контр.)	$1:7$	$6 \cdot 10^4$	8	46	0,2	0,47	-20	6	360
7	(контр.)	1:1	$4 \cdot 10^4$	9	15	0,13	0,54	+37	2-3 мин	300±55
8	Дофамин (сравн.)						+37	-	-	125
9	(сравн.)	Иммобилизованный дофамин (10)					-50	1	-	90-100
10	(сравн.)	Фентоламин (11)					-11	20 мин	-	-
11	(сравн.)	Пентамин (12)					-27	45 мин	-	-
12	(сравн.)	Сополимер L-лизин-L-глутамат					Эффекта нет			-
13	(сравн.)	Без добавки сополимера								-
14	(сравн.)	Гиперсоматический раствор хористого натрия (2400 ммоль/л; 4 мл/кг)					108±23	-	-	40-50
							Данных нет	Данных нет	Данных нет	81

* МОК – минутный объем кровообращения

** Значение параметра k во всех примерах составляет 0,33 мол.д.